Aus der Chirurgisch-Urologischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Berlin 65, Augustenburger Platz
Chefarzt: Professor Dr. med. Wilhelm Heim

Vitamin B-12-Resorption von Magenresezierten
Untersuchungen nach der Schilling-Methode

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard K n ö c h e l m a n n
aus Berlin

1970

Aus der Chirurgisch-Urologischen Abteilung
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Berlin 65, Augustenburger Platz
Chefarzt: Professor Dr. med. Wilhelm Heim

Vitamin B-12-Resorption von Magenresezierten
Untersuchungen nach der Schilling-Methode

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard K n ö c h e l m a n n
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm H e i m

Korreferent: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. Februar 1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Einführung

Die operative Behandlung von Magenerkrankungen hat heute ihren festen Platz in der Therapie und garantiert zweifellos für die Mehrzahl der Patienten eine dauernde Heilung ihres Leidens, zumindest aber die Befreiung oder doch Minderung ihrer Beschwerden. Erweiterte Indikationsstellung, nicht belastende Narkoseverfahren, intensivierte Vor- und Nachbehandlung, haben zu einem Anwachsen der Zahl von Magenoperierten geführt (CELIO u. Mitarb.), so daß nicht nur die Magenresektion sondern auch die Gastrektomie heute bereits zur Routine chirurgischen Vorgehens gehören. Die Angaben zur Letalität schwanken bei den verschiedenen Autoren (s. Tabelle 1) zwischen 1 - 10 %. Sie dürfte im Allgemeinen um 3 % betragen.

1.	NAKAYAMA	1954	0,66 %
2.	WALTERS	1957	1,7 %
3.	NUSSBAUMER	1961	3,07 %
4.	HARVEY, H.D.	1961	2,9 %
5.	JUUSELA	1962	3,3 %
6.	HEGEMANN	1963	2,9 %
7.	ZENKER	1964	4,8 %
8.	STREICHER	1966	1 %
9.	CLARKE	1966	1 %
10.	SALZER	1967	6,39 %
11.	SZĒLL	1967	1,07 %

Tabelle Nr. 1

Letalität bei Magenoperationen nach Angaben verschiedener Autoren

Jede Operation am Gastrointestinaltrakt bedeutet aber ein Eingreifen in den Synergismus der Verdauungsorgane. Dies hat aber zur Folge, daß der operierte Magenkranke häufig erneut den Arzt in Anspruch nehmen muß.

Es kann jedoch niemals das Ziel einer Operation sein, "einen pathologischen Zustand gegen einen anderen einzutauschen" (HEIM). Es ist also nicht zu übersehen, daß die Operation nicht immer den gewünschten Erfolg brachte. Namhafte Autoren berichten, daß die 15 bis 25 % Mißerfolge in der Magenchirurgie in die Hände des Internisten zur Weiterbehandlung gehen (KALK, REINWEIN, DRUBE, KOELSCH, HÄRING, FRANKE u. HÄRING). Beschwerdefreiheit der Magenoperierten wird postoperativ nur in 75 bis 80 % der Fälle erreicht (TRAUTWEIN, GRASSBERGER, SCHLOSSER, YAMAGISHI, PETER). Von einigen Autoren werden allerdings Zahlen bis zu 95 % Beschwerdefreiheit angegeben (DORN, WALTERS, HERZOG, K.H., HARVEY, H.D., RUEFF, HEGEMANN). Wenn auch die Erfolgsbeurteilung nach Magenoperationen unterschiedlich ist, so herrscht Einigkeit darin, daß doch in einem kleineren Prozentsatz unerwünschte Folgezustände auftreten, die auch die Arbeitsfähigkeit wesentlich einschränken. Als Fernziel der operativen Behandlung stellt sich ja nicht nur die Beseitigung aktueller Beschwerden infolge des Ulcus dar , sondern die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. In Wien waren beispielsweise 1953 1o5o = 2,o4 % aller Invaliden Ulcusresezierte, die wegen Andauern der Beschwerden nicht mehr erwerbsfähig waren, (BOLLER). LINDENSCHMIDT hat in verschiedenen Untersuchungen (1961, 1962, 1963) wiederholt zur Frage der Arbeitsfähigkeit und Invalidität nach Magenoperationen Stellung genommen. Es fanden sich 2 % vollinvalidisierte Patienten. 80-90 % der Patienten seiner Sammelstatistik waren voll arbeitsfähig.

Sehr bemerkenswert ist, daß nach seinen Untersuchungen an der LVA mehr konservativ behandelte invalidisiert waren, als operativ behandelte Patienten. In unserem eigenen Krankengut belief sich der Prozentsatz der Dauer-Berenteten auf 3 - 5 % der Operierten, welche trotz Weiterbetreuung, Kurverschickung und Behandlung nicht in der Lage waren, ihrem früheren Beruf nachzukommen (BERZEWSKI).

Der Katalog der Beschwerden dieser Patienten ist vielfältig. Welche Störungen ihnen zugrunde liegen, zeigt folgende Tabelle (nach KOELSCH) :

---

1. mechanisch bedingte Störungen;
2. Entzündungszustände einschließlich der Rezidivulcera;
3. Sekretionsstörungen;
4. Resorptionsstörungen;
5. intermediäre Stoffwechselstörungen;
6. Störungen vegetativer Reflexe.

Tabelle Nr. 2

LINDENSCHMIDT hat ebenfalls mehrfach die möglichen Folgeerscheinungen nach Magenoperationen schematisiert. Der noch besseren Übersicht halber sei auch diese Einteilung hier angeführt:

I. Operativ-technisch bedingte Spätfolgen, z.B. enge Anastomose, GE mit tiefer Ileumschlinge etc.

II. Pathologisch-anatomisch bedingte Folgezustände. Gastritis, Gastrojejunitis, Rezidiv-Ulcera, Syndrom der zuführenden Schlinge, Refluxoesophagitis, Invaginationen.

III. Pathophysiologische Störungen.
Größte Gruppe der postoperativen Beschwerden.
Postalimentäres Früh- und Spätsyndrom, Eiweiß- und Fettresorptionsstörungen, agastrische Dystrophie, Elektrolytstörungen.
Störungen des Eisenstoffwechsels, Vitamin-Mangelzustände.

Es war nicht beabsichtigt, sämtliche Folgeerkrankungen nach Magenoperationen bei den hier nachuntersuchten Patienten festzustellen.
Ziel dieser Arbeit war es, lediglich nachzuweisen, inwieweit sich beim Patienten mit nur partiell reseziertem Magen ein Vitamin B 12-Mangel einstellen könnte, der zu einem perniziosaartigen Anämiebild führen kann.

Entwicklung des Begriffes "agastrische Anämie"

Als erste wiesen bereits 1900 DEGANELLO auf eine mäßige Anämie nach Magenresektion hin und 1911 MOYNIHAN auf eine Anämie nach Gastrektomie hin (Hb 65 %, Ery. 3,67 Mill.). Beide beschreiben jedoch Fälle partieller bzw. totaler Magenresektion wegen eines Magen-Karzinoms. GORDON-TAYLOR beschrieb erstmals 1929 eine größe Zahl von Fällen, von denen keiner eine ernstliche Störung hatte. Daueranämie war jedoch bei 44 % der 52 untersuchten Patienten aufgetreten. Es zeigten davon 5 ein perniziosaartiges Blutbild. Alle diese Patienten waren nach Billroth II operiert worden. DENNIG fand 1929 eine perniziöse Anämie bei einem Patienten, der 10 Jahre zuvor wegen eines Ulcus ventriculi gastrektomiert worden war.

HOCHREIN (1928) und SCHEIDEL (1930) beschreiben Fälle dreier wegen Karzinom partiell resezierter Patienten, die eine postoperative perniziöse Anämie entwickelten. MORAWITZ (1930) endlich prägte den Begriff der sogenannten "agastrischen Anämie". Auf der Basis von allerdings nur drei Fällen meinte er, eine spezielle Form der agastrischen Anämie unterscheiden zu können. Von HENSCHEN (1930) wurden die Spätblutbilder von 77 Patienten nach Magenresektion untersucht. Nur 3 weibliche Patienten boten eine sichere sekundäre Anämie, die jedoch anamnestisch auf andere Begleitkrankheiten, nicht aber auf die Resektion zurückzuführen waren. Kein Patient hatte Zeichen einer Perniziosa.

In neuerer Zeit berichten TOMODA und KOTHE, daß sich nach Gastrektomie innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre in 50 % eine Anämie einstelle. 4 Jahre postoperativ besteht bei allen derartigen Patienten eine Anämie. Zunächst ist dieselbe hypochrom, später hyperchrom, nach drei Jahren makrozytär-hyperchrom, nach 5-6 Jahren weist sie Megaloblasten auf. Auch das weiße Blutbild zeige die typischen Veränderungen: Nach 1-2 Jahren beginnt die Kernverschiebung mit Übersegmentation und Überalterung der Granulozyten. Es erscheinen Markneutrophile mit Kernpolymorphie. TSUNODA berichtet 1954 über die Blutbilder von 104 Fällen partiell Resezierter. Diese waren in einem Zeitraum von 9 Monaten bis 20 Jahren Postoperativ verfolgt worden. Dabei war eine Anämie selten aufgetreten; wenn, dann war diese hypochromer Natur. Eine hyperchrome Anämie war in keinem einzigen Fall beobachtet worden.

Physiologie des Vitamin B 12

CASTLE hatte bereits 1929 die Zusammenhänge zwischen der Sekretionsstörung des Magens und den Blutveränderungen der Perniziosakranken aufgeklärt. Von der gesunden Magenschleimhaut wird ein vom Pepsin unterschiedlicher thermolabiler Stoff sezerniert, den er "Intrinsicfactor" nannte. 1955 wurde aus normaler Magenschleimhaut des Fundus mittels Elektrophorese eine einheitliche Substanz mit einem Molekulargewicht von 40 000 festgestellt, die dem Intrinsic-Faktor zu entsprechen scheint (O'BRIEN und Mitarb.). Die Molekulargewichte schwanken jedoch in den Angaben der verschiedenen Autoren, so daß noch nichts endgültiges über die chemische Natur des Intrinsic-Faktors ausgesagt werden kann. Es steht lediglich fest, daß es ein Mukopolysacharid ist (GLASS 1952, BYRON und HALL 1950, WELCH und HEINLE 1951, GRÄSBECK 1968). Dieses Mukoproteid bildet zusammen mit dem aus der Nahrung stammenden Extrinsic-Faktor das wirksame antiperniziöse Prinzip. 1948 gelang die chemische Darstellung des Vitamin B 12 (RICKES und SMITH), des von CASTLE sogenannten "Extrinsic-Faktors".

Eine genaue Vorstellung über den Aufnahmemechanismus dieses Vitamins existiert noch immer nicht (GRÄSBECK 1968). Das Vitamin ist Wuchsstoff für Bakterien, namentlich für E. coli, die eine nur geringe Eigensynthese haben, andererseits aber sehr viel verbrauchen (HOFF-JØRGENSEN). Auch die Lactobazillen benötigen es als Katalysator in der Thymin-Synthese (WRIGHT). Nach Bindung an den aus den menschlichen Parietalzellen stammenden Intrinsic-Faktor ist der gegen die Verdauung sehr widerstandsfähige Komplex

auch für Bakterien nicht mehr verwertbar, (DOIG u. GIRDWOOD 1960; BOOTH u. HEATH 1962; TERNBERG u. EAKIN) und wird praktisch unverändert weit nach distal in den Verdauungskanal geführt und im Ileum resorbiert (GLASS). Daß normaler menschlicher Magensaft der Zerstörung des Vitamin B 12 durch Escherichia coli vorbeugt, wurde experimentell bestätigt (KUSUNOKI 1955). Durch die Komplexbindung Protein - Vitamin B 12, welches man Erythein nennt, wird also das Vitamin vor der Absorption durch die natürliche Darmflora geschützt. Allerdings beinhalten die mikrobiologischen und in vitro-Teste große Fehlerquellen wegen der Komplexheit der Substanzen.

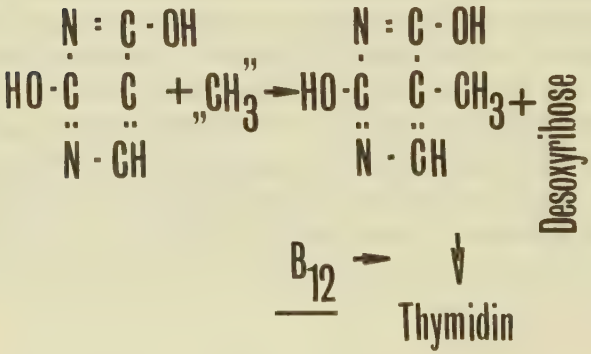
Der Komplex soll nun im unteren Ileum an spezielle Rezeptoren der intestinalen Mukosa absorbiert werden, wobei dieser Vorgang zwar keine Energie, aber einen neutralen p_H-Wert und die Anwesenheit von Ca^{++}-Ionen erforderlich macht (GRÄSBECK 1960). BOOTH (1966) postuliert allerdings hierzu im Gegensatz einen aktiven, also energieverbrauchenden Transportmechanismus. Der Intrinsic-Faktor bindet also, analog zum Fe-Stoffwechsel, ein kleines Molekular-Substrat an ein Makromolekül, bevor es von der Zelle aufgenommen werden kann. Das Einzigartige ist, daß der Intrinsic-Faktor im Verdauungstrakt auftreten muß (REIEF, FINKLER) damit das B 12 resorbiert werden kann. Daß der Ort der Resorption tatsächlich das Ileum ist, ist unbestritten, da auch ein Vitamin - B 12 - Mangelzustand nach Ileum-Resektion auftritt (HERBERT u. CASTLE, DRUBE).

Im Serum erfolgt nun der endogene Transport mittels eines eigenen sogenannten "R" - Proteins (STENMAN u. Mitarbeiter), welches ein ungefähres Mol. Gew.

von 120 000 hat. Dieses "R"-Protein-B 12-Molekül wird auch Transcobalamin I genannt (HALL u. FINKLER). Es existiert aber auch noch ein weiteres B 12-Vehikel, das Transcobalamin II. In der konventionellen Elektrophorese des Serums wandert Transcobalamin II mit der Betafraktion (STENMAN und Mitarb.). Das erklärt, weshalb schon früher Diskrepanzen über die Eiweißbindung des Vitamins im Serum aufgetreten waren, nach SCHILLING war das Vitamin nämlich an die Albunin- nach PITNEY und KRENTZ an die Glubulinfraktion gebunden. Es scheint aber, daß die konventionelle Elektrophorese die B 12-Transport-Proteine nicht völlig zu trennen vermag.

Das wesentlichste Merkmal des B 12-Mangels ist die Veränderung des Erythrozytenreifungsprozesses, insbesondere die Entwicklungsstörung des Zellkernes.

B 12 greift katalytisch in den Nukleinstoffwechsel ein (HEINRICH, H.C. 1968), und zwar u. a. als Coferment bei der Umwandlung von Thymin zu Thymidin. Folsäure katalysiert die Methylierung von Urazil zu Thymin (WEYGAND). Der ganze Vorgang stellt sich schematisch wie folgt dar (BEGEMANN):



Wenn aber die Nukleinsäuresynthese nur unter Beteiligung von B 12 möglich ist, so sind es nicht nur die Vorstufen des Erythrozyten, welche besonders Vitamin B 12-bedürftig sind, sondern sämtliche Zellen des Organismus. Ein Mangel an diesem Vitamin äußert sich eben in erster Linie in den Organen, die einen besonders starken Zellumsatz und einen besonders intensiven Nukleinsäurebedarf haben. So stellt sich die perniziöse Anämie hierbei nur als das am leichtesten erkennbare und namengebende Symptom einer Allgemeinerkrankung dar. Auf diese Weise erklären sich die Alterationen des Knochenmarkes und des Peripheren Blutbildes mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie, auftreten von Megaloblasten und Übersegmentierung der Granulozyten.

Vitamin B 12 bei magenresezierten Patienten

Dem Gastrektomierten fehlt jede Möglichkeit der B 12-Aufnahme aufgrund des völlig fehlenden Intrinsic-Faktors. Es muß zwangsläufig zu einer symptomatischen perniziösen Anämie kommen, wenn die körpereigenen Vorräte erschöpft sind (SWENSEID u. Mitarb., LEY u. SHARPE, HALSTED u. Mitarb., CALLENDER u. Mitarb., GLASS u. Mitarb., KLAYMAN u. BRANDBORG, MACLEAN, SCHILLING, TOMODA). Der Zeitpunkt des Auftretens dieser Anämie läßt sich aus der biologischen Halbwertzeit errechnen. Diese beträgt beim Menschen zwischen 11-14 Monaten (SCHLOESSER 1958, GLASS 1958). Die mikrobiologische Bestimmung des gesamten B 12-Gehaltes des Körpers ergab einen B 12-Pool von ca. 5 mg (BLUM u. HEINRICH 1957). Aus dem B 12-Pool und der Umsatzzeit = zwei biologische Halbwertzeiten des Vitamin läßt sich die Umsatzrate des B 12 im menschlichen Organismus berechnen. Sie beträgt 0,125 % des B 12-Pools pro Tag oder ca. 6,25 /ug

(HEINRICH 1960, HEINRICH und GABBE 1961).
Eine neuere Mitteilung von HEINRICH auf dem XII. Haematologen-Kongreß 1968 besagt allerdings, daß man jetzt die Umsatzrate mit 0,05 % des gesamten Körper-Vorrates ansetzen muß. Das sind 2,55 µg B 12/Tag, die durch Verbrauch und in Faeces und Harn dem Körper verloren gehen.
Zu einem identischen Ergebnis kamen auch SCHWARTZKOPFF und PAPAGEORGIOU.
Die biologische HWZ wird mit dem Abstand von der Inkorporation immer länger und beträgt daher 1 - 2 Jahre, genauer 800 - 1 000 Tage. Die lange biologische Halbwertzeit und der große Vorrat an B 12 in der Leber (etwa 1,8 mg) und anderen Organen (Muskeln 3 mg) bei geringem Tagesbedarf erklären ausreichend, daß nach Gastrektomie erst 2 - 8 Jahre verstreichen können, ehe zunächst biochemische und dann klinische Symptome der perniziösen Anämie nachweisbar werden. Diese theoretische Berechnung bestätigt nur die klinische Erfahrung. Denn übereinstimmend berichten die Autoren, daß erst mehrere Jahren vergehen, ehe eine perniziöse Anämie manifest werden kann.

1. PAULSON u. CONLEY	1950	7 Jahre
2. ARIYOSHI	1951	5-6 Jahre
3. PAULSON u. HARVEY	1954	2 Jahre
4. TOMODA	1954	5-6 Jahre
5. KOTHE	1958	3 Jahre
6. HÄRING	1960	3 Jahre
7. KALK	1962	5-10 Jahre
8. GOLDBERG	1962	3-5 Jahre

Tabelle Nr. 3

Dauer bis zur Entwicklung einer perniziösen Anämie nach Angaben verschiedener Autoren

Der Serum B 12-Spiegel liegt zwischen 100 und 800 gamma pro ml Serum (LEAR und Mitarb., HEINRICH und GOLDBECK, KLEINSORGE und DRESSLER). Er hat nach Gastrektomie bereits 12 Monate postoperativ die untere Grenze des Normwertes von 80 gamma pro ml Serum erreicht (PITNEY und BEARD). MOLLIN und ROSS fanden Serumspiegel zwischen 25 und 130 gamma pro ml bei 12 Patienten mit totaler Gastrektomie.

Anämie bei magenresezierten Patienten

Ganz anders nun liegen die Verhältnisse bei dem weitaus größeren Patientengut der partiell Resezierten. Auch bei diesen Patienten ist eine Anämie ausgesprochen häufig; sie ist jedoch fast nur von einem ausgeprägten h y p o c h r o m e n Typ. Es finden sich kaum Zeichen einer Hyperchromasie oder andere Hinweise, die direkt auf das Fehlen des antiperniziösen Faktors deuten würden. Diese Anämien sind Eisenmangelanämien. Ihre Genese kann verschiedene Ursachen haben. Ursächliche Faktoren sind folgende:

1. Der intraoperative Blutverlust verstärkt noch die schon vor der Operation bestehende Anämie.
2. Die postoperative Sickerblutung verursacht einen konsekutiven Eisenmangel.
3. Der Mangel an Salzsäure bedingt eine Störung der Eisenresorption.
4. Der Darmabschnitt der Resorption ist ausgeschaltet.

Dank der hohen Azidität des Magensaftes geht aber vor allem ein Teil des komplexgebundenen Nahrungseisen in Lösung und kann so verwertet werden (HOLLE u. Mitarb., WEHNER, BENDA, KUSS). Es existiert eine umfangreiche Literatur über diese Art der Anämie nach Magenresektion (HENSCHEN, DRUBE, PAULSON u. HARVEY,

TOMODA, WEITHALER, KOTHE, LYNGAR, KOELSCH, MONASTERIO, SULIMA, HEINRICH, BENDA, RUMBALL u. HASSET).
Da die Resorption des Eisen aber im Duodenum und oberen Jejunum erfolgt, sind gerade Patienten betroffen, bei denen eine orthograde Duodenalpassage nicht mehr erfolgt, nämlich den nach B II operierten Fällen, wo ja das Duodenum im "Nebenschluß" liegt.

Auswahl des zur Untersuchung gelangten Krankengutes

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war, an Hand von Nachuntersuchungen partiell Magenresezierter festzustellen, ob diese Patienten nicht auch an einer verminderten Resorptionsfähigkeit für Vitamin B 12 leiden und ob es deshalb notwendig erscheint, auch bei partiell Resezierten Vitamin B 12 zu substituieren. Die Probanden wurden dabei in drei Gruppen eingeteilt, die durch das verstrichene Intervall zwischen Operation und Untersuchungstermin gegeben wurden.

Gruppe	Intervall	Anzahl
I	4 - 7 J.	66
II	1/2 - 2 J.	12
III	1 Woche - 4 Monate	22
	Summe	100

Tabelle Nr. 4

Da bei zwei Drittel der Patienten die Operation bereits jahrelang zurücklag, bestanden bei der Einbestellung erhebliche Schwierigkeiten. So ist das zur Verfügung stehende Zahlenmaterial in bezug auf die Gesamtzahl der in diesem Zeitraum erfolgten Magenoperationen nicht vollständig. Die nachfolgenden zwei Tabellen zeigen die präoperativen Diagnosen und die Anzahl der operierten Patienten, sowie die eingeschlagenen Operationsmethoden bei 100 Nachuntersuchten.

Diagnose	Anzahl
Ulcus ventriculi	40
Ulcus duodeni	38
Ulcus ventriculi et duodeni	3
Ulcus jejuni pepticum nach GE	2
Riesenfaltengastritis	3
Magen-Karzinom	11
Retothelsarkom	3
Gesamt	100

Tabelle Nr. 5

Operationsmethoden	Anzahl
2/3-Res. n. Billroth II mit antecol. GE. und Braunscher EA	87
3/4-Res. n.Billroth II	5
4/5-Res. n. Billroth II	5
Cardiaresektion	1
Querresektion	2
Gesamt	100

Tabelle Nr. 6

Für jeden Patienten wurde ein Karteiblatt angelegt, das folgende Angaben enthielt: Name, Alter, Geschlecht, Beruf, Diagnose, Art der Operation, Zeitpunkt der Operation. Verschiedene Fragen bezogen sich auf die Beschwerden, die erfahrungsgemäß nach Magenresektionen auftreten können: Operationsnarbe, postoperative Gewichtsveränderungen, Schmerzen, Beschwerden, welche unter dem Begriff "Dumping-Syndrom" verstanden werden. Dieses sind postcoenaler Schwindel und Schweißausbruch bis zum Auftreten kollapsartiger Zustände, Übelkeit, Druck- und Völlegefühl.
Weiterhin die Frage nach der einzuhaltenden Diät, Nachbehandlung medikamentöser Art, Kurverschickung oder nicht, sodann die Ergebnisse verschiedener blutchemischer Untersuchungen.

Die Altersverteilung zeigt die folgende Tabelle:

Geschlecht	20 J.	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	70 J.
Männer	1	1	7	9	30	23	6
Frauen	-	-	-	2	8	11	2

Tabelle Nr. 7

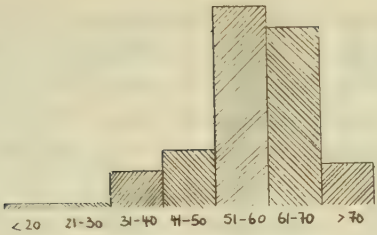


Bild Nr. 1

Die Gruppen II und III wurden hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes nicht berücksichtigt, da der Operationstermin noch nicht lange genug zurücklag, um ein objektives Ergebnis zu erhalten. Der Gesundheitszustand der untersuchten 66 Patienten aus der Gruppe I, bei denen die Operation 4 Jahre und mehr zurücklag, gliederte sich dabei folgendermaßen auf:

Gesundheitszustand	Männer	Frauen
Keine Beschwerden sehr guter AZ	33	5
Leichte Beschwerden mäßiger AZ	14	5
Starke Beschwerden schlechter AZ	7	2
Summe der Gruppe I	54	12

Tabelle Nr. 8

Von den sieben männlichen Patienten mit starken Beschwerden zeigten zwei ein ausgeprägtes Dumping-Syndrom, einer hatte eine chronische Hepatitis mit Ikterus. Dieser Ikterus war postoperativ aufgetreten

und hatte seitdem bestanden. Sämtliche Patienten versicherten, daß ihre augenblicklichen Beschwerden nicht zu vergleichen seien, mit denen, unter denen sie präoperativ gelitten hätten. Die leichten Beschwerden bestanden aus folgenden Einzelsymptomen:

a) Unverträglichkeit bestimmter Speisen: Milch, Hülsenfrüchte, Kuchen, gebratenes Fleisch;

b) Völlegefühl auch bei Einhalten einer maßvollen Diät;

c) gelegentliche Diarrhoen, Sodbrennen und leichter Druckschmerz im Epigastrium;

d) seltenes Erbrechen nach Genuß bestimmter Speisen;

e) Abnahme des Körpergewichtes;

f) dauernde Abhängigkeit von substituierenden Medikamenten.

Vitamin B 12 - Resorption

Um das Aufnahmevermögen für Vitamin B 12 festzustellen, wurde methodisch nach dem Urinexkretionstest (UET) nach SCHILLING vorgegangen, mit dem das Resorptionsvermögen für das Vitamin mittels radioaktivem Kobalt festgestellt wird (SILVER), Prinzip: Normalpersonen scheiden innerhalb von 24 Stunden 10 - 35 % einer oral applizierten Testdosis 58 Co-Vit.-B 12 im Harn aus, wenn man die Einlagerung in Leber und sonstige Gewebe durch eine große Dosis parenteral applizierten Vitamins verhindert (HEINRICH u. SKIBBE, SCHWARTZ u. LOUS, McLEAN, LOEWENSTEIN, MASLOW, GLASS, OEFF, OLMER, PRIBILLA u. POSTH).

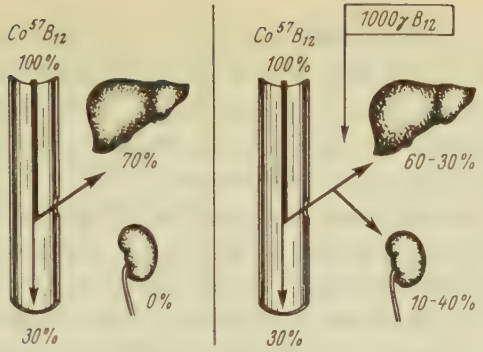


Bild Nr. 2 (aus PRIBILLA, POSTH)

Methodik: Dem nüchternen Patienten wurde in Wasser verdünnt eine Testdosis von ca. 1 /ug Vitamin B 12 mit einer spezifischen 58 Co-Aktivität von 1 /uC zu trinken gegeben. Zwei Stunden später wurde 1 mg Cyanocobalamin als "Flush-Dosis" intravenös oder intramuskulär injiziert. Diese "Ausschwemmdosis" hat keinerlei Einfluß auf die Absorption der oral verabfolgten Testdosis. Die große Menge des Vitamins verhindert jedoch weitgehend die Fixation des Radio-Vitamins im Serum und in der Leber und verursacht so eine erhöhte Nierenausscheidung des vom Dünndarm absorbierten Teiles der dann überschüssigen radioaktiven Testsubstanz. Unterläßt man die Injektion dieser Flush-Dosis, dann erfolgt keine nachweisbare Urinexkretion. Vom Zeitpunkt der Gabe des radioaktiven Vitamins an wurde der Harn für 24 Stunden gesammelt. Die Gesamtmenge wurde gemessen und 1 l davon abgefüllt, bei niedrigeren Harnmengen auf 1 l aufgefüllt. Die Herstellung der sogenannten "Standard"-Lösung erfolgte, indem eine der Testdosis gleiche Menge radioaktiven Vitamins derselben Charge in 1 l Wasser verdünnt wurde. Vom sogenannten "Leerurin" (vor Applikation der radioaktiven Substanz), von der hergestellten "Standard"-Menge und vom "Sammelurin" wurden nun jeweils 2 ml im Bohr-

lochkristall des Szintillationszählers der Fa. Friesicke u. Höpfner für 10 Minuten gemessen. Die Impulsrate der Urinprobe wurde auf die gemessene Urinmenge bezogen und als Prozent der Aktivität der Testdosis ausgedrückt.
Lag die Ausscheidung unter 8 % der zugeführten Testdosis, so wurde der Test einige Wochen später unter gleichen Bedingungen wiederholt, allerdings mit dem Unterschied, daß jetzt zu dem Trunk des radioaktiven Vitamins eine orale Dosis = 50 mg eines hochkonzentrierten, von Vitamin B 12-Spuren freien Intrinsic-Faktor-Präparates der Fa. Organon hinzugegeben wurde.

Strahlenbelastung

Beim UET wurde heute selbstverständlich 58 Co statt 60 Co verwendet (BEST, MAC COMBS, DAVINO, SCHILLING, GLASS, KLAYMAN, MACLEAN, LOEWENSTEIN, MASLOW, u.a.). Das heute gelegentlich verwendete 57 Co haben wir wegen seiner langen HWZ von 270 d nicht verwendet. Aufgrund der kürzeren Halbwertzeit von 71 Tagen bei 58 Co gegenüber 5,3 Jahren bei 60 Co ist die Strahlenbelastung der Organe, insbesondere der Leber nur äußerst gering. Sie beträgt bei 58 Co weniger als 10 % gegenüber der Verwendung von 60 Co (BOLLü. MEHL). Die gesamte Leberdosis bei Verwendung von 1 /uC 60 Co liegt bei 6,7 rad., während sie für 58 Co nur etwa 0,44 rad. (VEAL u. VETTER) beträgt.
Da etwa 5o % des 58 Co Vit. B 12 in der Leber gespeichert werden, bleibt für die restlichen 50 % der Ganzkörper als Verteilungsraum übrig. Die Ganzkörperdosis und somit die genetische Belastung liegen dann im mrad.-Bereich. Damit ist die Strahlenbelastung für diese Untersuchung geringer als bei den meisten röntgendiagnostischen Maßnahmen.

Auch bei mehrfacher Wiederholung bestehen keine Bedenken gegenüber einem genetischen Risiko bei jugendlichen Patienten.

Kontrollpersonen

Zur Kontrolle der angenommenen Normalwerte im 58 Co-B 12-UET wurden insgesamt 15 Personen herangezogen, davon 6 mit einer Anämie und von diesen 6 wiederum 4 mit einer perniziösen Anämie, wobei diese Diagnose vorher durch Punktion des Sternalmarkes gesichert wurde.

Gruppe	Diagnose	Anzahl	Mittelwert der Urinexkretion
1	perniziöse Anämie klin. gesichert	4	1,87 %
2	verschiedene Diagnosen nicht anämiebedingter Krankheiten	10	13,93 %
3	Gastrektomie	1	1,54 %

Tabelle Nr. 9

Bestimmung der Normalwerte des UET an 15 gesonderten Probanden

Untersuchungsergebnisse bei Magenresezierten

Von den 100 untersuchten Patienten schieden im UET für radioaktives B 12 72 Patienten zwischen 8,2 und 35,5 % der Oral zugeführten Testdosis aus. Der daraus errechnete Mittelwert betrug 15 %. Sie verhielten sich bezüglich der Urinausscheidung einer zugeführten Testdosis von 1 µC 58 Co-B 12 praktisch wie Normalpersonen.
Die restlichen 28 der 100 untersuchten Patienten schieden in 24 Stunden weniger als 8 % aus, und zwar zwischen 0,1 und 7,8 % der Testdosis; im Mittelwert

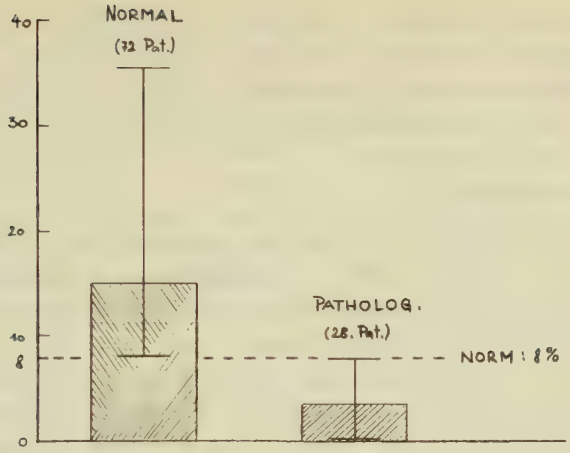
3,56 %. Diese 28 Patienten wiesen also einen subnormalen und somit pathologischen Ausscheidungswert auf.

Gruppe	Zeit zwischen Op. und Untersuchung	Anzahl	Geschl.		Norm	Path.	%
I	4 - 7 J.	66	m. w.	54 12	49	17	35
II	1/2 - 2 J.	12	m w.	5 7	6	6	50
III	1 Woche - 2 Monate	22	m. w.	18 4	17	5	22
	Gesamt	100	m. w.	77 23	72	28	28

Tabelle Nr. 10

Normaler und pathologischer Ausfall bei drei verschiedenen Gruppen Magenresezierter in drei verschiedenen Intervallen zwischen Op. und Untersuchung.

Bei 20 Probanden, bei denen der UET pathologisch niedrig ausgefallen war, d. h., daß sie weniger als 8 % der zugeführten Testdosis ausgeschieden hatten, wurde nun der Test mit Zugabe von $I_n$trinsic-$F_a$ktor-Konzentrat wiederholt. Dabei wurde eine Steigerung der Ausscheidung von 3,1 % bis 17 % erreicht, der Mittelwert der Zuwachsrate betrug 8,5 %.



Vitamin B-12-Resorption bei 100 Magenresezierten
(Mittelwert + Standardabweichung)

Diskussion der Ergebnisse

A. Vitamin B-12-Aufnahmevermögen

1. Gastrektomierte

Nach dem obendargelegten Wirkungsmechanismus der Vitamin B-12-Resorption ist es klar, daß der Magenlose genauso wie der Patient mit perniziöser Anämie keinerlei Ausscheidung der radioaktiven Substanz, die oral zugeführt wurde, im Urin zeigen kann. Es fehlt bei beiden die zur Resorption des Vitamins bzw. zur Protektion desselben vor der Darmflora notwendige Menge an Intrinsicfaktor. So zeigten die hier untersuchten Kontrollpersonen erst eine deutliche Aktivitätssteigerung im 24-Stunden-Harn (von 1,54 % auf 22,1 %), wenn die Testdosis zusammen mit Intrinsic-Faktor-Konzentrat verabfolgt wurde, wie dies bereits von zahlreichen Autoren dargelegt worden ist (PRIBILLA u. POSTH,

KLAYMAN u. BRANDBORG, MACLEAN u. SUNDBERG, SCHILLING, SWENSEID u. HALSTED, LEY u. SHARPE, HALSTED u. Mitarb., CALLENDER u. Mitarb., GLASS u. Mitarb., MACLEAN u. BLOCK, EVANS).

2. Magenresezierte

Bei den hier untersuchten 100 partiell resezierten Patienten liegt - läßt man zunächst die Einteilung nach dem postoperativen Intervall unbeachtet - eine Resorptionsstörung für Vitamin B-12 in 28 % der Fälle vor. Der durchschnittliche Wert der Urinausscheidung lag bei 3,56 %, wobei als subnormal eine Urinausscheidung von weniger als 8 % angesehen wurde. Bei 20 Patienten konnte mit der Zugabe von Intrinsic-Faktor-Konzentrat eine Steigerung der Urinausscheidung von durchschnittlich 8,5 % erzielt werden.

(Siehe Bild Nr. 4 Zuwachsrate)

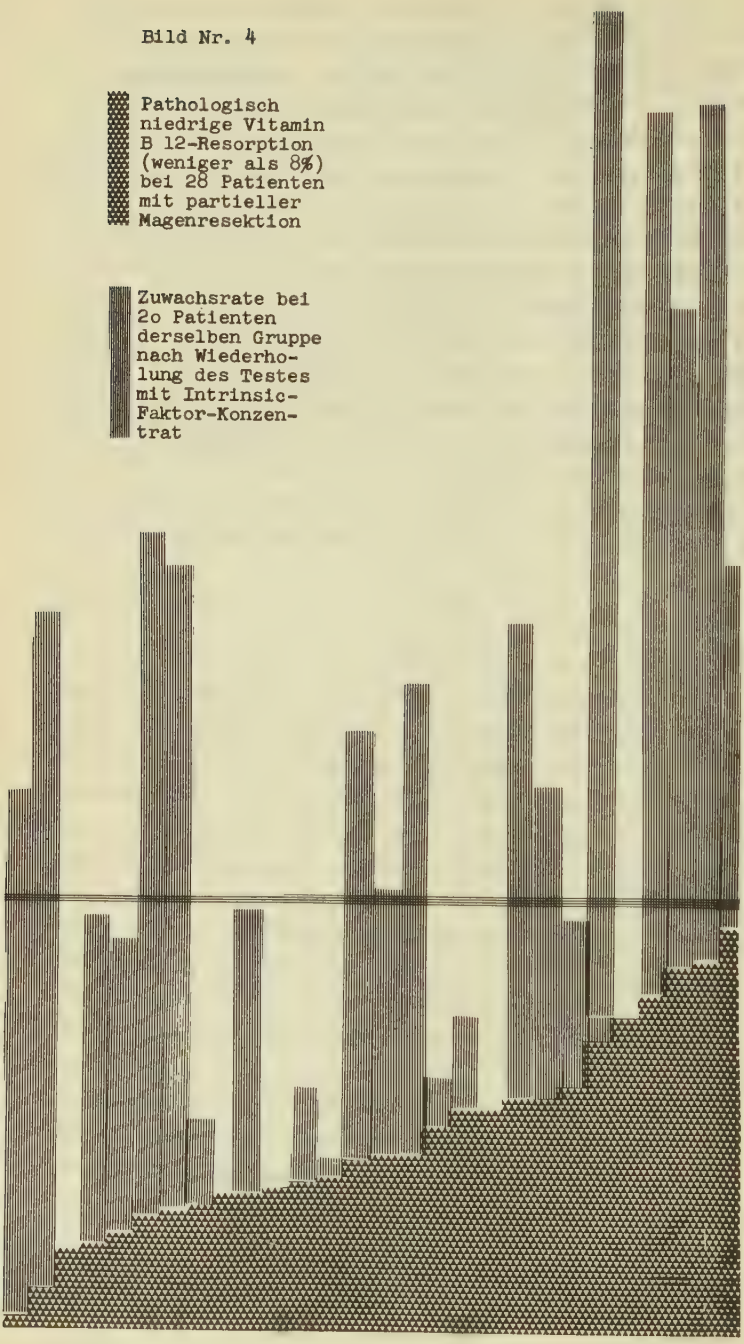
Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten von BOLL u. MEHL (4,9 bis 12 %) und KLAYMAN und BRANDBORG (1,4 bis 6,1%) überein. POSTH und PRIBILLA fanden in zwei Untersuchungsreihen den Durchschnittwert der Urinexkretion bei Magenresezierten nach Billroth II bei 15,2 % zu liegen. Sie beschreiben allerdings nur 16 Fälle, die nach dieser Methode untersucht worden waren. Von diesen 16 hatten 2 Patienten eindeutig pathologische Werte, und zwar der eine 7,6 % der andere 3,4 %. Auch LOEWENSTEIN fand unter 30 partiell resezierten Patienten 3 mit einem eindeutig verringerten B-12-Aufnahmevermögen.
MACLEAN fand unter einer kleineren Anzahl von Untersuchten nur einen Patienten mit pathologischen Aufnahmewerten.

Das hier vorliegende Material umfaßte mit 100 untersuchten Patienten zweifellos eine größere Anzahl von Probanden, als bei den oben zitierten Autoren. Bei 28 % der Untersuchten ließ sich eine verminderte Vitamin B-12-Aufnahme feststellen. Läßt man noch die subnormalen Fälle fort, d.h. die noch zwischen 6 und 8 % der zugeführten Testdosis im Harn ausscheiden, so bleiben doch 23 Patienten = 23 % übrig, bei denen eine eindeutig verminderte B-12-Aufnahme vorliegt. Dieses Ergebnis liegt höher als die Ergebnisse oben angeführter Autoren. Wir halten es aber nicht für gerechtfertigt, aus einer Reihe von beispielsweise 16 Patienten prozentuale Rückschlüsse ziehen zu wollen.

Bild Nr. 4

Pathologisch niedrige Vitamin B 12-Resorption (weniger als 8%) bei 28 Patienten mit partieller Magenresektion

Zuwachsrate bei 2o Patienten derselben Gruppe nach Wiederholung des Testes mit Intrinsic-Faktor-Konzentrat



Harnausscheidung von Vitamin B 12 in % der Testdosis

Diskussion über Verfahren

Es wäre zu fragen, ob nicht in der Methode der Untersuchung eine Fehlerquelle gelegen hatte. Die Patienten waren angewiesen, den Harn über 24 Stunden zu sammeln. Es bestünde theoretisch die Möglichkeit, daß die Aktivität noch nicht in den ersten 24 Stunden ausgeschwemmt wurde. Hierzu existieren Untersuchungen von BEST u. Mitarb., der den 24-Stunden-Harn in 2-Stunden-Portionen gemessen hat und verfolgen konnte, daß beim normalen der größte Anteil bereits nach 8 Stunden, beim perniziosakranken Patienten nach 14 Stunden ausgeschieden ist. Nach 24 Stunden war kaum mehr eine Aktivität im Urin feststellbar. Sie ließen 3 Patienten drei Tage lang den Urin sammeln und haben die drei Portionen jeweils einzeln gemessen. Bei allen war nach den ersten 24 Stunden nur noch eine zu vernachlässigende Aktivität nachweisbar, bzw. der Hauptteil bereits innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden. Da bei einer Niereninsuffizienz die Ausscheidung des Vitamins ebenfalls vermindert sein kann, müßte der Harn über 48 Stunden gesammelt werden, wenn dies erwartet würde. Bei keinem der untersuchten Patienten lag jedoch eine Niereninsuffizienz mit Oligurie vor.

MACLEAN und BLOCK stellten ebenfalls fest, daß Normalpersonen innerhalb der ersten 24 Stunden 20 -23 % der oralen Dosis im Harn ausscheiden. Das entspricht etwa 34 - 40 % der aus dem Darm absorbierten Dosis. Somit stimmen wir auch mittelbar mit den Ergebnissen von DOSCHERHOLMEN 1959 überein, der lediglich die Aufnahme aus dem Darm untersuchte und feststellen konnte, daß nahezu

100 % der Testdosis innerhalb von 2 - 7 Stunden aufgenommen wird. Die obenerwähnte Oligurie hätte das Ergebnis verfälschen können (BEST). Dies traf jedoch für die hiesige Untersuchungsreihe nicht zu, da sämtliche Patienten zwischen 350 und 1 070 ml Urin ausschieden und somit eine Oligurie nicht bestanden haben kann. 300 ml Harn sind nämlich nach HEINRICH die kleinste Menge, die noch bei demselben Patienten gut reproduzierbar Werte bei wiederholter Testung ergeben würde. Die weitaus größere Anzahl pathologischer Urinexkretionen im Vergleich zu anderen Autoren muß demnach auf anderen Gründen beruhen.

Die hier zur Untersuchung gelangten Patienten waren fast ausnahmslos nach Billroth II operiert worden. Die Zahl derer, die hiervon abweichend, nach einer anderen Methode partiell magenreseziert worden waren, ist zu klein, um schlüssig die Beantwortung zuzulassen, ob der Grund für eine verminderte Ausscheidung in einer anderen Op.-Methode- d.h. einer ausgedehnteren Resektion zu suchen sei. Nach den Gastrektomierten sind es nämlich die Patienten mit oberer subtotaler Resektion, die am wenigsten Intrinsic-Faktor bilden können. Die Produktionsstätte des Intrinsic-Faktors muß also demnach im Fundus-Corpus-Bereich sein und nur 10 % Restmagen soll bereits genügend Intrinsic-Faktor produzieren, um einen B 12-Mangel zu verhüten (KIEFER).

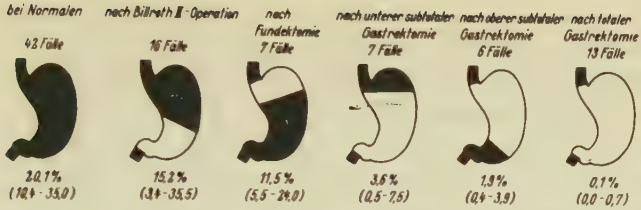


Bild Nr. 5

Ergebnisse des UET mit radioaktivem Vitamin B-12
Zahlen: ausgeschiedene % der Testdosis/24h-Harn
(Nach POSTH, PRIBILLA, FAILLARD)

Mit anderen Untersuchungsmethoden wurden früher bereits ähnliche Ergebnisse erzielt (FOX u. CASTLE, PAULSON, LANDBOE-CHRISTENSEN u. FAILLARD). Mittels des UET kommen auch MACLEAN und LOEWENSTEIN zu den gleichen Ergebnissen, allerdings mit einer noch kleineren Anzahl von Patienten (jeweils 3). Diese schieden alle weniger als 1 % aus, waren aber alle durch Intrinsic-Faktor zu bessern. LOEWENSTEIN'S 3 Patienten wurden mehr als 6 Jahre postoperativ untersucht, wohingegen die mit normaler Absorption sich der Resektion im Mittel 3 Jahre vor der Untersuchung hatten unterziehen müssen. Die Entwicklung eines Intrinsic-Faktor Mangels im resezierten Magen dauert jahrelang, auch wenn durch die Operationsmethode zunächst noch genügend intrinsicfaktorbildendes Gewebe belassen worden war. Hierauf wird nochmals bei der Besprechung der Anämieformen bezug genommen werden.

Es bestehen nämlich sicher Zusammenhänge zwischen der postoperativ sich langsam entwickelnden atrophischen Gastritis und dem Mangel an Intrinsic-Faktor. Der Ablauf der Gastritis erstreckt sich über Jahre und, je länger wir uns von der Operation zeitlich entfernen, desto häufiger werden wir der atrophischen Gastritis begegnen. Vor der Ära der

Saugbiopsie konnte LOOGEN 1952 allerdings noch von einer "dispositionellen Minderwertigkeit des Verdauungstraktes" als entscheidenden Faktor für das Auftreten einer perniziösen Anämie sprechen. 6 - 10 Jahre nach der Operation findet man aber ausnahmslos eine Atrophie der Schleimhaut (BOLLE). Nur vereinzelt erhalten sich Restmägen viele Jahre nach der Operation eine sekretionsfähige Schleimhaut. Histologisch wurde diese Tatsache durch die Saugbiopsie beweisen (JOSKE u. BLACKWELL, HENNING, SEIFERT u. DITTRICH, MAC DONALD u. RUBIN, JOSKE u. FINCKH). EVERS fand beispielsweise bei keinem einzigen von 42 Probanden eine histologisch normale Schleimhaut. 29mal wurde eine stärker ausgebildete atrophische Gastritis gefunden. Bei allen Patienten, bei denen die Resektion nach Billroth II länger als 8 Jahre zurücklag, fand sich ohne Ausnahme eine atrophische Gastritis. Mittels der Saugbiopsie war histologisch nachzuweisen, daß in etwa 60 % der Untersuchten eine atrophische, anazide Gastritis vorlag (HENNING, KOELSCH, SEIFERT 1966). Waren die Patienten nach Billroth II operiert, so trat die atrophische Gastritis in 100 % der Fälle auf. Insgesamt wurde die atrophische Gastritis umso häufiger gefunden, je länger die Operation zurücklag.

KALK hat aufgrund der hinstaminprovozierten Magensaft-Titration schon 1926 auf die sich langsam entwickelnde histamin-refraktäre Achylie hingewiesen. Diese Achylie kann nur erklärt werden, wenn sich eine Atrophie der Schleimhaut allmählich entwickelt hat. Wenn andere Autoren (WELLS und MACPHEE) annahmen, daß sich eine Schleim-

hautatrophie nur in 0,5 % der Fälle nach konventionellen Magenresektionen entwickelt hätte, so ist dieses Untersuchungsergebnis sicher nicht richtig. Die Mukosaatrophie geht einher mit dem Umbau der normalen Haupt- und Belegzellen in Becherzellen (EVERS). Somit fällt auch die Bildung des Intrinsic-Faktors langsam aus. Eine andere Quelle des Intrinsic-Faktors, beispielsweise im Jejunum, existiert nicht (PAULSON u. Mitarb.).

Die hier vorliegenden Ergebnisse sind in ihrer Abweichung somit nur erklärbar, indem man annimmt, daß die partiell Resezierten, bei denen der UET extrem niedrige Werte zeigte, an einer atrophischen Gastritis leiden. Diese Metaplasie muß bereits so weit vorgeschritten sein, daß kein oder nur sehr wenig Intrinsic-Faktor mehr gebildet werden kann. Somit war die Aufnahme des Vitamins aus dem Darm erheblich gestört. Hierbei unterschied sich die Gruppe III der sofort nach der Operation untersuchten Patienten keineswegs von denen der Normalpersonen. BOLL und MEHL meinten nämlich, daß der frischoperierte Magen eventuell nicht imstande sei, Intrinsic-Faktor zu produzieren. Diese Annahme ist sicher falsch, denn nur 5 von 22 Frischoperierten wiesen einen pathologischen UET auf, wie die hier vorliegende Untersuchung zeigt; auch ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Untersuchten konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls konnten an unserem Material keine Unterschiede bezüglich der präoperativen Diagnose gestellt werden, sei es nun, daß der Patient entweder wegen eines Ulcus duodeni oder wegen eines Ulcus ventriculi operiert

worden war. Wir können diese Beobachtung von LOUS und SCHWARTZ sowie KOELSCH nicht bestätigen. Diese Autoren fanden nämlich die Vitamin B-12-Resorptionsstörung gehäuft bei Patienten auftreten, die wegen eines Ulcus ventriculi operiert worden waren.

B. Zusammenhänge zwischen Vitamin B 12-Resorption und Blutbildveränderungen

Von den 100 Untersuchten wiesen 18 ein anämisches Blutbild auf, aber nur bei 9 von diesen war der UET pathologisch verändert. (Siehe Tabelle Nr. 11). Bei einem dieser Patienten fand sich ein erhöhter Hb-Gehalt des Einzelerythrozyten und ein erhöhter Färbeindex, wie es für einen Vitamin B 12-Mangel typisch wäre. Es hatte also die Magenresektion in unserem Untersuchungsgut in einem einzigen Fall zu einer hyperchromen Anämie geführt, obwohl der Zeitraum zur Entwicklung einer solchen genügend lang gewesen wäre und die Vitamin B 12-Resorption bei 9 von ihnen gestört war. Wenn auch ein Patient einen erhöhten Hb-Wert des Einzelerythrozyten und Färbeindex aufwies, fanden sich doch in seinem Sternalmark lediglich vereinzelte mikrozytäre Elemente. Die Granulopoese war breit gehemmt.

GRUPPE	I	II	III
Normales Blutbild	58	12	12
Hb-Konzentration	12,5 - 17,8 g%	12,9 - 16,3 g%	12,9-16,5 g%
Färbe-Index	0,9 - 1,09	0,87 - 1,17	0,84-1,03
davon UET pathol.	11	6	2
Fe bestimmt bei	51/erniedrigt:3	9/erniedrigt:2	6/erniedrg.:5
Anämisches Blutbild	7		10
Hb-Konzentration	9,7 - 12 g%		7,4 - 12,2 g%
Färbe-Index	0,84 - 1,0		0,9 - 1,04
davon UET pathol.	5		3
Fe bestimmt bei	5/erniedrigt : 3		6/erniedrg.:5
Makrozytäre Anämie	1		
Hb-Konzentration	17,3 g%		
Erythrozytenzahl	4,4		
Färbe-Index	1,21		
Hb_E	39 Gammagamma		
UET pathol.	ja 1, 5,92 %		
Serum Fe	180 g%		

Tabelle Nr. 11

Ergebnisse von Blutbild, Eisenspiegel und UET

Da er jedoch etwa 9 Monate nach der Untersuchung an einem Rezidiv des nach Billroth II operierten Magenkarzinoms verstarb, sind die Blutbefunde nicht typisch und somit nicht als megalozytäre B 12-Mangelanämie anzusehen, obwohl sein UET deutlich pathologisch war. Es stimmt somit unsere Beobachtung überein mit LOUS und SCHWARTZ, die mittels des Schillingtestes bei einzelnen Magenresezierten zwar eine verminderte Vitamin B 12-Aufnahme feststellten, jedoch eine megalozytäre Anämie nicht beobachteten. KOELSCH berichtet, daß sich unter 154 perniziösen Anämien 5 Patienten befanden (3,2%), die nach Billroth II operiert worden waren. Nicht hiermit in Einklang zu bringen ist die Beobachtung von DORN, der eine Hyperchromasie in 23 Fällen von 156 Probanden festgestellt haben will.

Tritt also die h y p e r c h r o m e Anämie nach partieller Resektion aus Gründen, die sich aus Umsatzrate und Körpervorrat von Vitamin B 12 einerseits und Tagesbedarf andererseits ergeben, extrem s e l t e n auf, so ist es jedoch die h y p o c h r o m e Anämie, die einen großen Teil der Magenoperierten befällt.

Eine Zusammenstellung der Anämieformen nach Billroth II-Operation aus der Literatur zeigt die Tabelle Nr. 12.

Autor	Gesamtzahl der Resezierten	Art der Anämie	Männer	Frauen
Lyngar 1950	146	Eisenmangel	15 %	43 %
Drablos 1951	313 1937-1946	Anämien mäßigen Grades	26,2 %	41,2 %
Banche 1952	56	normochrom,normozytär	40 %	34 %
		hyperchrom,makrozytär	43 %	55 %
		hypochrom,mikrozytär	17 %	11 %
Hromadko 1952	130	leichte hyper- u. hypochrome Anämie Eisenmangel	75 %	100 %
Heinrich 1952	60	50 Patienten Eisenmangel, Hypoproteinämie		
Weithaler 1953, 1954, 1956	210	72 Patienten anämisch	20 %	50 %
		hypochrom	12,5 %	42 %
		hyperchrom	4 %	4 %
		normochrom	4 %	7 %
Mac Intyre	100	44 Patienten Anämie		
		normochrom	14 %	
		hypochrom	28 %	
		makrozytär	2 %	
MacLean 1957 Untersuchungszeitraum 12 Jahre	1 550	9 Patienten hyperchrom-megalozytär		
Drube 1961	392	1 Patient hyperchrom-megalozytär		
		hypochrom	28 %	
Deller 1962	265	Siderop. Anämie	20,4 %	
		Vit. B 12-Mangel	14,0 %	
Juusela 1962	505	Fe-Mangel-Anämie	10 %	
Vannuci 1963	40	normochrom	73 %	
		hypochrom	27 %	
		Sideropenie	35 %	
Vulterinová 1964	70	vorwiegend mikrozytäre Anämie	17 %	
Henning 1966	126	Fe-Mangel-Anämie	52 %	
Hines 1967	292	100 Pat. Fe-Mangel	34 %	
		35 Pat. Fe+B 12+Folsäure	12 %	
		12 Pat. Megaloblast. Anämie	4 %	

Tabelle Nr. 12

Häufigkeit und Formen der Anämie nach Billroth II-Operationen nach Angaben verschiedener Autoren

C. Eisen und Anämie

Unter den Untersuchten hatten 18 Patienten einen erniedrigten Serumeisenspiegel, und zwar 11 Patienten weniger als 60 Gamma%. Eisenmangel braucht jedoch nicht notwendigerweise Anämiezeichen zu sein. Nur die 6 Patienten, aus der Gruppe I, bei denen die Operation schon jahrelang zurücklag und die weniger als 16 Gamma% Eisen aufwiesen, zeigten auch eine stärkere Anämie mit z. T. deutlich herabgesetztem Hb-Gehalt des Einzelerythrozyten.

In der Gruppe III der unmittelbar postoperativ Untersuchten haben bis auf zwei Patienten alle einen erniedrigten Serumeisenspiegel. Diese Patienten weisen auch alle die Merkmale der Anämie auf. Die Ursachen von starkem postoperativem Eisenmangel könnten sein:

1. intraoperativer Blutverlust, auch wenn er durch Transfusionen ausgeglichen wurde;
2. die präoperative Sickerblutung;
3. Ernährungsfaktoren, die prä- und postoperativ infolge eines Malabsorptionssyndroms zu einer Hypoproteinämie geführt haben (sideroachrestische Anämie).

Eisenmangelanämien als Folge von Magenoperationen stehen jedoch hier nicht zur Diskussion. Resezierte Mägen bilden aufgrund ihrer Mukosaatrophie wenig oder gar keine Salzsäure; so kommt es leicht zum Eisenmangel, welcher häufig zur Ausbildung einer hypochromen Eisenmangelanämie führt. Sie

tritt erst nach einem längeren Intervall auf, wenn die körpereigenen Vorräte verbraucht sind. Trotz evtl. noch normalem Serumeisenspiegels kann jedoch der Körpervorrat bereits erschöpft sein und so eine larvierte Hyposiderose bestehen. Es existiert eine umfangreiche Literatur über diese Art Anämie nach Magenoperation, auf die hier nicht eingegangen zu werden braucht (HEINRICH 1952, HROMADKO 1952, WEITHALER 1953, 1954, 1956, LYNGAR 1950, HEILMEYER u. ADLER in BOLLER: Der operierte Magen, KATSCH u. PICKERT, BENDA 1963).

Schlußfolgerungen

Unter magenresezierten Patienten findet sich also ein erheblicher Prozentsatz (28 %) mit Aufnahmestörungen des Vitamin B 12. Diese Resorptionsstörung ist jedoch in dem hier untersuchten Patientengut auch nach Jahren noch nicht so hochgradig, als daß sich eine perniziöse Anämie hätte entwickeln können. Es steht vielmehr das Eisenmangelsyndrom im Vordergrund. Die starke Bioaktivität des B 12 und die großen Körpervorräte bei geringem Tagesbedarf zögern auch bei herabgesetzter Resorption den Zeitpunkt über Jahre heraus, zu dem es zum Auftreten einer Anämie vom perniziösen Typ kommen könnte. Es erübrigt sich also die Substitution des Vitamins bei Magenresezierten weitgehend, obwohl andererseits mittels des Schillingtestes auf einfache Weise gerade diejenigen Patienten einer wirksamen und notwendigen Therapie zugeführt werden können, bei denen eine Resorptionsstörung vorliegt. Patienten, bei denen eine solche nachgewiesen wurde, sollte prophylaktisch in einem Abstand

von 10 Wochen 500 Gamma Vitamin B 12 intramuskulär injiziert werden, und zwar in der Form des Aquo-Cobalamin, das als Depot-Präparat länger im menschlichen Körper retiniert wird wie das ursprünglich verwendete Cyano-Cobalamin (SMITH, HEINRICH, DITTRICH). Diese Substitution muß bis ans Lebensende durchgeführt werden. Die mit Intrinsic-Faktor kombinierten oralen Vitamin B 12-Präparate sind nicht auf die Dauer verwendbar, weil gegen die aus Schweinemagen-Mukosa hergestellten Intrinsic-Faktor-Präparate nach einiger Zeit spezifische Hemmkörper gegen das artfremde Protein gebildet werden. Diese Präparate verlieren ihre therapeutische Wirksamkeit, da der inhibierte Intrinsic-Faktor zur B 12-Resorption nicht mehr geeignet ist (SCHWARTZ u. Mitarb.). Der Schillingtest ist wegen seiner Einfachheit und Sicherheit im Aussagewert bei genügender Harnproduktion jederzeit klinisch und auch ambulant anwendbar und durchführbar. Mit ihm erfaßt man außerordentlich genau etwa zur Entwicklung kommende megaloblastische Anämien.

Die hyperchrome B 12-Mangelanämie und die weit häufigere hypochrome Fe-Mangel-Anämie entsprechen beide ihren essentiellen Formen und unterscheiden sich nicht von ihnen: der Biermer'schen perniziösen Anämie und der gewöhnlichen sideropenischen Anämie. Daher muß dann auch der von MORAWITZ geprägte alte Ausdruck einer "agastrischen Anämie" für die Magenresektion nach Billroth II als unzutreffend revidiert werden.

In unserem Krankengut findet sich mit 5 % der Magenoperierten nur eine kleine Anzahl von Patienten, die an einer "Krankheit nach Magenoperation" leidet. Von einem "Magenkrüppel" kann in keinem Fall der Untersuchten zu sprechen sein. Die Lebensgewohnheiten der Mehrzahl entsprechen durchaus denen von "normalen Menschen", wobei im Endresultat sicher nicht nur die richtige Technik des Chirurgen, sondern die Persönlichkeit des Operierten von ausschlaggebender Bedeutung ist.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

ARIYOSHI, T., zitiert nach TOMODA, M., Chirurg 25, 52 (1954) in: Kyushu Memoirs Med. Sci. 2, 181 (1951)

BADENOCH, J.; EVANS, J.R." RICHARDS, W.C.D.; WITTS, L.J. Megaloblastic anaemia following partial gastrectomy and gastroenterostomy, Brit. J. Hematol. 1, 339 (1955)

BEGEMANN, H., Das Wesen der perniziösen Anämie, Klin. W'schr. 27, 217 (1949)

BEGEMANN, H.; RASTETTER, H., Die Theorie der Perniciosa Internist 3, 115 (1962)

BENDA, L., Folgezustände nach Magenoperationen, Wien. med. W'schr. 21, 425 (1963)

BERZEWSKI, H., Zur Arbeitsfähigkeit Magenoperierter, Inaug.Diss. 1962 Berlin F.U.

BEST, W.R. und Mitarb., Experiences with the Schilling-Test using Cobalt 60 - labeled vitamin B_{12} in pernicious anemia, sprue and other conditions, J. Lab.Clin.Med. 44, 767 (1954)

BEST, W.R.; LANDMANN, W.A.; LIMARZI, L.R., Time pattern of vitamin B_{12} cobalt 60 urinary excretion in man after oral administration and parenteral "flushing". Blood 11, 352 (1956)

BEST, W.R. und Mitarb., Studies on urinary excretion of vitamin B_{12}-Cobalt 60 in pernicions anemia for determining effective dosage of intrinsic factor concentrates, Blood 11, 338 (1956)

BLUM, K.U. u. HEINRICH, H.C., Neoplasma.und Organ-Vitamin B_{12}-Gehalt des Menschen, Vitamine und Hormone 7, 486 (1957)

BOOTH, C.C., Pathophysiologie der Dünndarmresorption, Internist 5, 197 (1966)

BOLL, J.; MEHL, H.-G., Co^{58}-markiertes Vitamin B_{12} zum Schilling-Test (Techn. und klin.-haematolog. Erfahrungen) Dtsch. med. W'schr. 16, 789 (1959)

BOLLER, R., Der operierte Magen, Verl. Urban & Schwarzenberg

BOLLER, R., Der operierte Magen in: Der Magen und seine Krankheiten, Wien 1954

BOLLER, R., Der operierte Magen und damit in Zusammenhang stehende Fragen, Wien. Med. W'schr. 317 (1954)

BOLLER, R., Die Beschwerden des operierten Magens und ihre Behandlung, Verl. Dt. Ges. Verd. Stoffw. Krh. 91 (1956)

O'BRIEN, J.R.P.; TAYLOR, W.H.; TURNBULL, D.M.; WITTS, L.J. An apparently homogeneous substance with intrinsic factor activity associated with cell particles from human stomach Lancet 689, 847 (1955)

BYRON, E.; HALL, Studies on the Nature of the Intrinsic Factor of Castle, Br. Med. J. 9, 4679 (1950)

CALLENDER, S.; TURNBULL, A.; WAKISAKA, G., Intrinsic factor after total gastrectomy, Clin. Sci. 13, 221 (1954)

CASTLE, W.B., Development of Knowledge Concerning the Gastric Intrinsic Factor and its Relation to Pernicions Anemia New Engl.J. Med. 249, 603 (1953)

CASTLE, W.B., Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicions Anemia

The Effect of administration to Patients with p.A. of the contents of the normal human stomach recovered after the Ingestion of Beef muscle. Am. J. Med. Sc. 178 : 748 (1929)

.... and Townsend, W. C., The Effect of the Administration to Patients with p.A. of Beef muscle after Incubation with normal human Gastric Juice. Am. J. M. Sc. 178 : 748 (1929)

.... Townsend, Heath C.W., The Nature of the Reaction Between Normal Human Gastric Juice and Beef Muscle. Leading to Clinical Improvement and Increased Blood Formation Simitar to the Effect of Liver Feeding. Am. J. M. Sc. 180 : 305 (193o)

.... Heath, Strauss, M.B. A Biologic Assay of the Gastric Secretion of Patients with p.A. Having Free Hydrochloric Acid, and of the Role of Intestinal Impermeability to Hematopetic substrances inp.A. Am. J. M. Sc. 182 : 741 (1931)

.... Strauss, M.B. The Nature of the Extrinsic factor of the Deficiency State in Pernicions Anemia and in Related Makrocytic Anemias : Activation of Yeast-Derivatives with Normal Human Gastric Juice, New England J. Med. 2o7 : 55 (1932)

.... Ham, T.H. Further evidence for the essential participation of Extrinsic factor in Haematopoietic Responses to Mixtures of Beef Muscle and Gastric Juice and to Hog stomach Mucosa. JAMA 1o7 : 1456 (1936)

CELIO, A.; HESS; W.; ROSSETTI; M. Klinische und röntgenologische Untersuchungen über funktionelle Beschwerden nach Magenresektion, Helv. chir. Acta 23, 359 (1956)

CLARKE, A. M., The surgery of peptic ulcer, N.Z. med. J. 65, 350 (1966)

Mac COMBS, R.K.; CARLSON, R.A.; STEINKAMP, R.C.; LAWRENCE, J. H. Über die Verwendung radioaktiver Isotope in der Hämatologie. Abschnitt: Verwendung von radioaktivem Vit. B_{12} bei perniziöser Anämie und Leukämie, Hdb. d. ges. Häm. Bd. 3 : 68

CUETO, J.; Urdaneta, L.F.; BELIN, R. P., DOBERNECK, R.C. Vitamin B_{12} and iron deficiency after partial gastrectomy Arch. Surg. 91, 995 (1965)

DAVINO, G. und Mitarb. Achylia gastrica und die intestinale Vitamin B_{12}-Resorption, Blut 3, 152 (1961)

DELLER, D.J.; WITTS, L.J. Changes in the Blood after partial Gastrectomy with Special Reference to Vitamin B_{12} : I. Serum Vitamin B_{12}, Haemoglobin, Serum Iron and Bone Marrow, Quart. J. Med. 31, 71 (1962)

DELLER, D.J.; PERRY, S.W.; WITTS, L.J. Radioactive vitamin B_{12} after partial gastrectomy, Lancet II, 162 (1963)

DENNIG, H. Perniziöse Anämie nach Magenresektion Münch. med. W'schr. 76, 633 (1929)

DEUCHER, F.; MILLER, G. Der operierte Magen. Vorträge der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie, Solothurn, Bibl. Gastroenterologica Fasc. 6 Karger Verlag 1964

DITTRICH, H. Über die Therapie mit Hydroxocobalamin Wien. Med. W'schr. 115, 429 (1965)

DOIG, A.; GIRDWOOD, R.H. The absorption of folic acid and labeled cyanocobalamin in intestinal malabsorption Quart. J. Med., N.S. 29, 333 (1960)

MaCDONALD, W; RUBIN, C.E. Gastric biopsy. A. critical evaluation. Gastroenterology 53, 143 (1967)

DORN, P. Die Ulcuschirurgie in Zürich in den Jahren 1937 - 1956. Helv. Chir. Acta 28, 3 u. 4 (1961)

DORN, W. Beschwerden nach Magenoperationen und ihre Behandlung. Aerztl. W'schr. 11, 1089 (1956)

DRABLOS, A.; LINDEN, V.; SKIELBRED, P. The late results of gastric resection for gastro - duodenal ulcer. Acta med. scand. 140, 327 (1951)

DRUBE, H.C. Krankheiten nach Magenoperationen. Internist 2, 523 (1961)

DRUBE, H.Ch.; KLEIN, U.E. Die internistische Behandlung der Resorptionsstörungen nach Dünndarmresektion Internist 7, 268 (1966)

EVERS, C. Saugbiopsie am operierten Magen. Med. Klin. 25, 1080 (1962)

FINKLER, A.E.; HALL, C.A. Nature of the relationship between B_{12} binding and cell uptake. Arch. Biochem. Biophys. 120, 79 (1967)

FRANKE, H.; HÄRING, R.; BILGIN, I. Rekonvaleszenz und Rehabilitation nach Magenoperationen. Internist 6, 363 (1965)

GLASS, G.B.J. ; LINN, J.B.; RUBINSTEIN, M.A.; SVIGALS, C.S. Relationship of glandular mucoprotein from human gastric juice to Castle's intrinsic antianemic factor. Science 115, 101 (1952)

GLASS, G.B.J.; PACK, G.T.; MERSHEIMER, W.L. Uptake of radioactive vitamin B_{12} by the liver in patients with subtotal and total gastrectomy. Gastroenterology 29, 666 (1955)

GLASS, G.B.J. Hematopoietic acitvity of glandular mucoprotein from human gastric juice. Gastroenterology 23, 219 (1953)

GLASS, G.B.J. u. MERSHEIMER, W.L., Radioactive vitamin B_{12} in the liver II. J. Lab. & Clin. Med. 52, 860 (1958)

GLASS, G.B.J. Radioactive vitamin B_{12} in the liver III J. Lab. & Clin. Med. 52, 875 (1958)

GLASS, G.B.J. Gastric intrinsic factor and its function in the metaboliom of vitamin B_{12}. Physiol. Rev. 43, 529 (1963)

GOLDBERG, D.J.; LAWROWA, K.J. und Mitarb. B_{12}-Mangelanämien nach totaler Gastrektomie. Klin.Med.Moskva 8, 65 (1962)

GRÄSBECK, R. Physiology and pathology of vitamin B_{12} absorption, distribution and excretion. Advances in Clin. Chem. 3, 299 (1960)

GRÄSBECK, R. Calculations on vitamin B_{12} turnover in man Scand. J. Clin. Lab. Investig. 11, 250 (1959)

GRÄSBECK, R., Nature and Action of Intrinsic Factor. Plenary Session Papers XII. Congress International Society of Hematology, New York; S. 124 (1968)

GRASSBERGER, A. Chirurgische Behandlung und Nachuntersuchung von 392 Ulcuspatienten. Bruns' Beitr. Klin. Chir. 197, 56 (1958)

HAFTER, E. Der operierte Magen. Aus der Sicht des Internisten. Dtsch. med. W'schr. 88, 937 (1963)

HALL, C.A.; FINKLER, A.E. The dynamics of transcobalamin, a vitamin B_{12}-binding substance in Plasma. J. Lab. Clin. Med. 65, 459 (1965)

HALSTED, J.A.; GASSTER, M.; DRENICK, E.J. Absorption of radioactive vitamin B_{12} after total gastrectomy. Relation to macrocytic anemia and to the site of origin of Castle's intrinsic factor. New. Engl. J. Med. 251, 161 (1954)

HÄRING, R. Die Folgeerscheinungen nach totaler Gastrektomie, ihre Behandlung und Verhütung. Chirurg. 31, 163 (1960)

HARVEY, H.D. Twenty-five years of experience with elective gastric resection for gastric ulcer. Surg. Gynec. Obstetrics 113, 191 (1961)

HARVEY, H.D. Twenty-four years of experience with elective gastric resection for duodenal ulcer. Surg. Gynec. Obstetrics, 112, 203 (1961)

HARVEY, J.C. The vitamin B_{12} deficiency state engendered by total gastrectomy. Surgery 40, 977 (1956)

HEGEMANN, G. Problematisches in der Chirurgie des Magen-Duodenal-Geschwürs. Chirurg. 35, 256 (1964)

HEIM, W. Zur Therapie des operierten Magenkranken. Ärztl. Forsch. 9, 411 (1956)

HEINRICH, G. Die enterale Eisenresorptionsstörung nach Magenresektion. Chir. 11, 49o (1954)

HEINRICH, H.C. und LAHANN, H. Der orale Vit. B_{12}-Resorptions-Exkretionstest. (Ein Beitrag zur biochem. Diff. Diagnostik der Megaloblasten-Anämie). Dtsch. med. W'schr. 43 : 1475 (1953)

HEINRICH, H.C.; SKIBBE, STAAK. Sorbose als Inhibitor der intestinalen Vit. B_{12}-Resorption Zschr. f. Nat.forsch. 146 : 1 (1959)

HEINRICH, H.C. Radio-Vitamin B_{12} in der klinischen Diagnostik aus Schwiegk, H. Künstliche radioaktive Isotope in der Physiologie, Diagnostik und Therapie. Bd. 2, S. 66o (Springer Verl. 196o)

HEINRICH, H.C.; GABBE, E.E. Intravitale Retention und Exkretion des Aquocobamids, einer für die Therapie geeigneten natürlichen Vit. B_{12}-Depotform. Kli. Wo. 13, 689 (1961)

HEINRICH, H.C. Die Umsatzrate des Vitamin B_{12} als Grundlage der Errechnung des Vitamin B_{12}-Bedarfs und der Vitamin B_{12}-Dosierung in der Therapie. Verh. dt. Ges.inn. Med. 67, 861 (1962)

HEINRICH, H.C. Biochemica Basis of Vitamin B_{12}-Action in Therapy. Plenary session XII. Congress International Society of Hematology New York Sept. 1968 S 113

HENNING, N.; BERG, G.; WÜST, H.; ZEITLER, G. Dtsch. med. W'schr. 91, 843 (1966)

HENSCHEN, C. Über das Spätblutbild der Magenresezierten im Zusammenhang mit der Frage des Vorkommens von Resektionsanämien und deren Prophylaxe. Arch. klin. Chir. 162, 621 (193o)

HERBERT, V. and CASTLE, W.B. Intrinsic-factor. New Engl. J. Med. 27o, 1181 (1964)

HERZOG, K.H.; FIEGE, A. Spätergebnisse der Magenresektion wegen Ulcus ventriculi sen duodeni. Chirurg. 37, 159 (1966)

HINES, J.D.; HOFFBRAND, A.V.; MOLLIN, D.L. The Hematologic Complications Following Partial Gastrectomy. Am J. Med. 43, 555 (1967)

HOCHREIN, M. Über Anämien nach Magenresektion. Münch. med. W'schr. II, 1327 (1929)

HOLLE, F.; HEINRICH, W.D.; SYKOSCH, H. Nachuntersuchungen über die Eisenresorption und Proteolyse des fundektomierten Magens. Ärztl. W'schr. 1o, 327 (1955)

MACINTYRE, H.W.; STENT, L. Anaemia following partial gastrectomy. A review of 1oo cases. Brit. J. Surg. 44, 15o (1956)

JOSKE, R.A.; BLACKWELL, J.B. Alimentary Histology in the Malabsorption Syndrome following partial Gastrectomy Lancet II, 379 (1959)

JOSKE, R.A.; FINCKH, E.S.; WOOD, I.J. Gastric biopsy. Study of 1 000 consecutive Successful gastric biopsies. Quart. J. Med. 24, 269 (1955)

JUUSELA, E. Billroth II gastrectomy in the treatment of gastroduodenal ulcer. A clinical study based on 725 cases. Ann. Chir. Gynaec Fenn. 51, Suppl. 111, 1 (1962)

KALK, H. Krankheiten nach Magenoperationen. Internist 8, 412 (1962)

KATSCH, G.; PICKERT, H. Funktionelle Störungen und Krankheiten nach Magenoperationen. Handbuch d. inn. Med. 4. Auflage Bd. III Teil I S. 797 ff.

KIEFER, E.D. Postgastrectomy syndromes. Amer. J. Gastroent. 35, 352 (1961)

KLAYMAN, M.J.; BRANDBORG, L. Clinical Application of Co^{60}-labeled Vitamin-B_{12} Urine Test. N.Engl. J. Med. 253, 8o8 (1955)

KLEINSORGE, H. und DRESSLER, J. Das Verhalten der Vitamin-B_{12}-Serum-Konzentration bei verschiedenen inneren Erkrankungen. Zschr. f. d. ges. Inn. Med. u. ihre Gr.geb. 15, 555 (196o)

KOELSCH, K.A. Der operierte Magen. Befunde und therapeutische Maßnahmen. Med.Klin. 25, 1o77 (1962), 26, 1121 (1962)

KOTHE, W. Haematologische Veränderungen nach totaler Gastrektomie. Bruns' Beitr. Klin. Chir. 197, 184 (1958)

KRENTZ, K. Klinische Bedeutung der neueren Vitamin B_{12} und Intrinsic-factor-Forschung. Med. Klin. 59, 125 (1964)

KREVANS, J.R.; CONLEY, C.L.; SACHS, M.V. Influence of certain diseases on the absorption of vitamin B_{12} from the gastrintestinal tract. J.clin. Invest. 33,949 (1954)

KUSS, B. Klinische Untersuchungen der Eisenresorption nach magenchirurgischen Eingriffen. Ärztl. Forschg. 2o, 113 (1966)

KUSS, B. Magenresektion und Eisenresorption. Historischer Rückblick. Ärztl. Forschg. 2o, 28-4o (1966)

KUSUNOKI, F. Zitiert nach TOMODA, M. Chirurg. 25, 55 (1955)

MACLEAN, L.D. u. SUNDBERG, R.D. Incidence of megaloblastic anemia after total Gastrectomy. N.Engl. J. Med. 254, 885 (1956)

MACLEAN, L.D. Incidence of megaloblastic anemia after subotal gastrectomy. N. Engl.J. Med. 257, 262 (1957)

MACLEAN, L.D.; BLOCK, S. Gastrointestinal absorption and urinary excretion of vitamin B_{12} Co^{60}. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 171 (1954)

MACLEAN, L.D. Differentiation of achylia gastrica and achlorhydria by means of radioacitve vitamin B_{12}. Gastroenterology 29, 653 (1955)

LEAR, A.A. u. Mitarb. The serum vitamin B_{12}-concentration

LEY, A.B.; SHARPE, L.E. The absorption of vitamin B_{12} after total gastrectomy. Clin. Res. Proc. 2, 31 (1954)

LINDENSCHMIDT, Th.O. Pathophysiologische und therapeutische Probleme des operierten Magens. Chirurg. 25, 299 (1954)

LINDENSCHMIDT, Th.O. Ärztliche und soziale Gesichtspunkte in der Begutachtung chirurgischer Magenerkrankungen und der Magenoperierten. Med. Sachverst. 59, 1o (1963)

LINDENSCHMIDT, Th.O. Arbeitsfähigkeit und Invalidität nach chirurgischer Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Bruns' Beitr. Klin. Chir. 2o4, 64 (1962)

LINDENSCHMIDT, Th.O. Die Begutachtung von Magenoperierten. Langenbecks Arch. klin. Chir. 298, 428 (1961)

LINDSTRAND, K. Vitamin B_{12} derivates in the human organism. Scand. J. Cklin. Lab. Invest. Suppl. 95, 3 (1967)

LOEWENSTEIN, F. Absorption of Co^{6o}-labeled Vit. B_{12} after subtotal Gastrectomy. Blood XIII, 4, 339 (1958)

LOOGEN, F.; WOLTER, H.H. Zur Frage des Zusammenhanges zwischen der perniziösen Anämie und operativen Eingriffen am Magen. Medizinische 29/3o, 962 (1952)

LOUS, P. and SCHWARTZ, M. The absorption of vitamin B_{12} following partial gastrectomy. Acta med. scandinav. 164, 4o7 (1959)

LYNGAR, E. Blood Changes after Partial Gastrectomy for Ulcer. Acta med. Scand. 247 (195o)

MASLOW, C. und Mitarb. Observations on the use of Co^{6o}-labeled Vit. B_{12} in the Urinary Excretion-Test. Clinical implications of the radioisotope technique. Acta haem. 18, 137 (1957)

MOLLIN, D.L. u. ROSS, G.J.M. The pathophysiology of vitamin B_{12} deficiency in the megaloblastic anaemias. Vitamin B_{12} and Intrinsic factor, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1957)

MONASTERIO, G. Über die agastrischen Anämien. Klin. W'schr. 43, 1385 (1939)

MORAWITZ, P. Entstehung der Beschwerden nach Magenoperationen und ihre Behandlung. Chirurg. 4, 265 (1932)

MOYNIHAN, B.G.A. A Case of complete gastrectomy. Lancet 2, 43o ; (1911)

NAKAYAMA, K. Vereinfachte Gastrektomie. Chirurg 25, 174 (1954)

NAKAYAMA, K.; YANAGISAWA, F. Die postoperative Funktion des Verdauungstraktes. Langenbecks Arch. klin. Chir. 291, 15 (1959)

NUSSBAUMER, A. A propos de 6o6 résections gastriques pour ulcère gastro-duodenal. Etude comparative des techniques de Billroth 1 et 2. Ann. Chir. 15, 1264 (1961)

OEFF, K. Die Anwendung von radioaktiven Isotopen in der Hämatologie. Internist 3, 1o4 (1962)

OLMER, J.; MONGIN, M.; CAMATTE, R. Aetiologische Differentialdiagnose der megaloblastischen Anämien. Münch. med. W'schr. 48, 2373 (196o)

PAULSON, M. und HARVEY, J.C. Hematological alterations after total gastrectomy. J.A.M.A. Vol. 156 No. 17, 1556 (1954)

PAULSON, M.; CONLEY, L.; GLADSDEN, E.S. Absence of i.f. from intestinal juice of patients following total gastrectomy. Am. J. med. Sc. 22o, 31o (195o)

PETER, R. Die Spätprognose von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni mit besonderer Berücksichtigung des Standpunktes des Erkrankten. Inaug. Diss. München 1965

PITNEY, W.R.; BEARD, M.F.; VAN LOON, E.J. Observations on the bound form of Vitamin B_{12} in human serum. J. Biol. Chem. 2o7, 143 (1954)

PITNEY, W.R. u. BEARD, M.F. Vitamin B_{12} deficiency following total gastrectomy. Arch. Int. Med. 95, 591 (1955)

POSTH, H.E.; PRIBILLA, W. und FAILLARD, H. Die Auswirkung der partiellen und totalen Gastrektomie auf die Intrinsic-Factor-Produktion. Langenbecks Archiv klin. Chir. 3o1, 186 (1962)

POSTH, H.E., PRIBILLA, W. und FAILLARD, H. Vitamin B_{12} Resorptionsstörungen nach totaler und partieller Gastrektomie. Med. Klin. 18, 789 (1962)

POTH, E.J.; SMITH, L.B. Digestion and absorption following gastrectomy using reversed jejunal segments: follow up of 5o cases. Ann. Surg. 163, 957 (1966)

PRIBILLA, W.; POSTH, H.E., WIECK, H.H. Untersuchungen mit radioaktivem Vitamin B_{12}. Klin. W'schr. 36, 218 (1958)

PRIBILLA, W. und POSTH, H.E. Untersuchungen mit radioaktivem Vitamin B_{12} bei partieller und totaler Gastrektomie unter besonderer Berücksichtigung der Intrinsic-Factor-Produktion. Schweiz. Med. W-schr. 88, 13o6 (1958)

PRIBILLA, W.; Posth, H.E. Die Vitamin-B_{12}-Resorption nach totaler und partieller Gastrektomie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64, 312 (1959)

PRIBILLA, W.; FAILLARD, H.-POSTH, H.E. Proc. of the 8. Congr. of the Europ. Soc. of Haemat. Vienna 1961. S. Karger Verlag, Basel-New York 1961

PRIBILLA, W.; COSTAMIS, P.; MÜLLER, G.; MAURER, W. Proc. 7. Congress europ. Soc. Haematol. London 1959

PRIBILLA, W. Intrinsic-factor (Eine Übersicht). Mat. Med. Nordm. 55, 1 (1966)

REIEF, F.P.; GOTTLIEB, C.W.; HERBERT, V. Delivery of $Co^{57}B_{12}$ to erythrocytes from a and ß globulin of normal, B_{12}-deficient, and chronic myeloid leukemia serum. Blood 29, 837 (1967)

REINWEIN, H. Störungen nach Eingriffen am Magen-Darm-Kanal. Langenbecks Arch. klin. Chir. 3o1, 161 (1962)

RUEFF, F. Probleme bei der chirurgischen Behandlung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüres. Münch. med. W'schr. 1o6, 585 (1964)

RUMBALL, J.M. ; HASSET, C.P. Iron deficiency following subtotal gastric resection. Gastroenterology 32, 887 (1957)

SALZER, G. Indikationen zur Resektion nach B I und B II einschließlich des hochsitzenden Ulcus. Klin. Med. 22, 13 (1967)

SCHEIDEL, H. Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Med. Klin. 7, 247 (1930)

SCHILLING, R.F. A new test for the Intrinsic-Factor activity.J. Lab. Clin. Med. 42 : 946 (1953)

SCHILLING, R.F. The Effect of Gastric Juice on the urinary Excretion of Radioactivity after the oral Administration of Radioactive Vit. B_{12} . J. Lab. Clin. Med. 42 : 860 (1953)

SCHILLING, R.F. u. Mitarb. Further observations utilizung the urinary radioactivity test in subjects with achlorhydria, pernicions Anemia or total gastrectomy. J. Lab.Clin.Med. 45, 926 (1955)

SCHLOESSER, L.L. u. Mitarb. Biologie turnover rate of cyanocobalamin (vitamin B_{12}) in human liver. Arch. Int. Med. 101, 306 (1958)

SCHLOSSER, V.; HARTUNG, H. Katamnestische Untersuchungen von Ulkuskranken nach Magenresektion. Fortschr. Med. 81, 279 (1963)

SCHWARTZ, M.; LOUS, P.; MEULENGRACHT. Absorption of Vit. B_{12} in pernicions Anemia Defective absorption induced by prolonged oral treatment. Lancet 6, 1200 (1958)

SCHWARTZKOPFF, W.; PAPAGEORGIOU, A.; WOLTERS, H.G. Untersuchungen über den Vitamin B_{12}-Umsatz mit intravenös appliziertem Co^{58}-markiertem Vitamin B_{12}. Blut VII, 290 (1961)

SEIFERT, E.; DITTRICH, H.; ERD, W. Gastrobioptische Untersuchungen am Resektionsmagen. Med. Welt 17, 38 (1966)

SILVER, S. Use of radioactive Cobald labeled Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) in the diagnosis of pernicions anemia and the malabsorption syndroms. Radioactive Isotopes in Medicine and Biology. Lea and Febiger 1962 Philadelphia

SMITH, E.L. The Preparation of Radioactive Hydroxocobalamin. Lancet 7, 724 (1962)

STENMAN, U.H.; SIMONS, K.; GRÄSBECK, R. Vitamin B_{12}-binding proteins in normal and leukemic human leukocytes and sera. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968

STREICHER, H.J.; SCHLOSSER, V.; HARTUNG, H. Ist das sogenannte "Postresektions-Syndrom" nach Ulcus-Resektion des Magens vermeidbar? Med. Welt. N.F. 17, 757 (1966)

SULIMA, S.J. Einfluß der Magenresektion auf den Gehalt des Blutes an Kupfer, Kobalt und Eisen. Klin. Med., Moskva 8, 65 (1962)

SWENSEID, M.E. u. Mitarb. Excretion of Co^{60}-labeled Vit. B_{12} after total Gastrectomy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 226 (1953)

SZELL, K. Frükomplikationen nach Magenresektion. Z. ärztl. Fortbild 61, 9 (1967)

TAYLOR, H. The Treatment of Peptic Ulcer. Lancet 251, 442 (1951)

TOMODA, M. Agastrische perniziöse Anämie. Chirurg. 25, 49 (1954)

TRAUTWEIN, H. Die funktionellen Störungen und Krankheiten nach Magenresektion in der Begutachtung. Medizinische 42, 1527 (1957)

TSUNODA, Y. Zitiert nach TOMODA, M. Chirurg 25,52 (1954)

VANNUCCI, N.; MONDINI, S.; BLINI, V. Considerazioni su 4o Patienti affetti da sindrome carenziale multipla consecutiva a resezione gastrica. Arch. ital. Chir. 89, 3o7 (1963)

VULTERINOVA, M.; SKALA, J.; ŠTASTNA, R. Anämie nach Magenresektion bei einer dispensaire betreuten Patientengruppe. Dtsch. Zschr. Verd. Stoffw. Krh. 25, 112 (1965)

WALTERS, W. Developments in peptic ulcer surgery at the Mayo Clinic. Arch. Surg. 82, 26o (1961)

WEHNER, W. Die orale und intravenöse Eisenbelastungsprobe bei benignen und malignen Erkrankungen des oberen Verdauungstraktes. Bruns Beitr. Klin. Chir. 2oo, 56 (196o)

WEHNER, W. Untersuchungen über die Korrelation zwischen Magensaftwerten und oraler Eisenresorption. Bruns Beitr. Klin. Chir. 2oo, 285 (196o)

WEHNER, W. Die Eisen-Belastungsprobe nach B II - op. Zbl. Chir. 4, 137 (196o)

WEITHALER, K. Die Anämien nach Magenresektion. Hdb. ges. Hämatologie von Heilmeyer/Hittmair Bd. III 366

WELLS, C.; MACPHEE, J.W. Partial Gastrectomy : ten years later. Brit. med. J. II, 1128 (1954)

WRIGHT, L.D. ; SKEGGS, H.R.; JESSE, W.H. The ability of thymidine to replace Vitamin B_{12} as a growth factor for certain lactobasilli. J. Biol. Chem. 175, 475 (1948)

YAMAGISHI, M. Results of arcuate gastric resection in the treatment of peptic ulcer. Journ. Intern. Coll. Surg. 36, 423 (1961)

ZENKER, R. Chirurgie des peptischen Geschwürs von Magen, Duodenum und Anastomose. Langenb. Arch. klin. Chir. 3o8, 335 (1964)

L E B E N S L A U F

Ich, Karl, Reinhard, Winfried Knöchelmann, wurde am 18. Juli 1935 in Berlin geboren.

Meine Eltern sind der Rektor Karl Knöchelmann, geb. am 6. Juli 1886, verstorben am 27. April 1944 und dessen Ehefrau Dora Knöchelmann, geb. Jürgens, geb. am 7. Sept. 1898.

Nach dem Besuch zweier Volksschulen wurde ich nach dem Krieg 1947 auf dem Canisius-Kolleg eingeschult und legte dort 1954 die Reifeprüfung ab. Im Jahre 1955 wurde ich dann an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität immatrikuliert. Nach fünf vormedizinischen Semestern bestand ich im Oktober 1957 die ärztliche Vorprüfung mit dem Gesamturteil "gut". Nach weiteren sechs Semestern Klinischen Studiums in Berlin und Innsbruck habe ich im März 1961 das Medizinische Staatsexamen mit dem Gesamturteil "gut" bestanden.

Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

Druck:

DISSERTATIONSDRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45